

بررسی اثر سیمواستاتین بر کاهش فشار خون شریانی

تاریخ دریافت: ۸۸/۵/۲۹ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۹/۵

خلاصه

مقدمه

در مطالعات جدید توجه فراوانی به اثرات استاتین غیر وابسته به مهار آنزیم ۳ هیدروکسی متیل گلوکوتاریل A، شده است. هدف از این مطالعه اثر کاهنده فشار خون این دسته دارویی است.

روش کار

این مطالعه ای مورد شاهدهی به صورت یک سوکور است، که از آذرماه ۸۷ لغایت خرداد ماه ۸۸ در کلینیک شهید مفتاح یاسوج انجام گرفته است. یکصد بیمار بدون بیماری قلبی، بدون دیابت، کلسترول LDL بین ۱۳۰-۱۹۰ و فشار خون شریانی کمتر از ۱۴۰/۹۰ به انتخاب خود و بدون اطلاع پزشک تحت درمان با دارو نمایا بیست میلی گرم سیمواستاتین قرار گرفتند. فشار خون شریانی (سیستولی و دیاستولی) آنان پس از ده دقیقه استراحت در حال خوابیده و با استفاده از فشار سنج جیوه ای به صورت ماهیانه و به مدت دو ماه متوالی اندازه گیری گردید. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری من ویتینی و ویلکاکسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

میانگین فشار خون شریانی در بدو مراجعه در گروه دارونما ۱۲۳/۷۵ / ۸۷/۱۲۵ و در گروه استاتین ۱۲۴/۸ روی ۱۲/۸۱ بوده است. استاتین به طور متوسط اما قابل ملاحظه ای یک ماه پس از مراجعه فشار خون شریانی را کاهش داده است و به عدد ۱۱۵/۵ روی ۷۱/۹ رسانده است ($p=0/02$) و در گروه دارو نما به ۱۲۴/۲۵ روی ۸۴/۲۵ رسید که از لحاظ آماری چندان معنی دار نبوده است ($p=0/08$) در ماه دوم پس از مراجعه کاهش فشار خون تنها در میزان فشار سیستولی در گروه استاتین دیده شد و فشار خون دیاستولی یک میلیمتر افزایش یافت و به ۱۱۳/۷ روی ۷۲/۹ رسید ($p=0/5$). در گروه دارونما میزان فشار خون به ۱۲۸/۳۲ روی ۸۹/۶ رسید که کاملاً افزایش یافته است.

نتیجه گیری

کاهش فشار خون پس از شروع استاتین در بیماران دارای فشار خون طبیعی و بیمارانی که در مرحله پیش فشارخون بوده اند، چشم گیر است. این اثر می تواند نقش مهمی در کاهش خطر سکت قلبی و مغزی و موارد مرگ و میر بیماران مصرف کننده استاتین داشته باشد.

کلمات کلیدی: استاتین، کلسترول LDL، فشار خون

۱- انوشه روحانی*

۲- وحید اکبری

۳- حمید رضا غفاریان شیرازی

۱- استادیار بیماری های قلب و عروق

دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

۲- متخصص قلب و عروق، بیمارستان امام

سجاد، یاسوج، ایران

۳- استادیار آمار حیاتی، دانشگاه علوم

پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

* یاسوج - بیمارستان امام سجاد (ع)

تلفن: ۲۲۲۰۱۶۴-۷۴۱-۹۸

فاکس: ۲۲۳۱۵۸۷۰-۷۴۱-۹۸

email:atoosherohani@gmail.com

مقدمه

پرفشاری خون یکی از مشکلات عمده بهداشتی و رو به گسترش در کشورهای در حال توسعه است و با توجه به پیشرفتهای قابل توجهی که در کنترل بیماریهای واگیردار انجام شده، امروز کنترل و درمان بیماریهای غیر واگیردار مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. در این میان کنترل و درمان پرفشاری خون بسیار حائز اهمیت می باشد، به طوری که پرفشاری خون شانس بیماریهای قلبی و عروقی، عروق مغز و بیماریهای کلیوی را افزایش می دهد.

با توجه به بی میلی بیماران دچار پرفشاری خون جهت ایجاد تغییر در سبک زندگی یا دریافت دارو و از طرفی طبیعت بی علامت این بیماری، کنترل مناسب این بیماری مشکل بوده و در پاره ای موارد نیز فشارخون، مقاوم به درمان است. به نظر می رسد افزایش شهرنشینی و به دنبال آن عدم تحرک مناسب و مصرف غذاهای با میزان چربی و قند و نمک بالا و همچنین افزایش کالری دریافتی و استفاده روزافزون از غذاهای آماده در شیوع هر چه بیشتر افزایش فشار خون شریانی بسیار مهم باشد.

با افزایش سن فشارخون سیستول و فشارخون دیاستول افزایش پیدا می کند. افزایش نمایه توده بدنی و چاقی نیز باعث افزایش فشارخون می گردد. با وجود این تغییرات در شیوه زندگی، شاهد افزایش فزاینده فشارخون در مطالعات انجام شده در ایران نیز می باشیم.

طبق آمار دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی ۱۴/۲ درصد از مبتلایان به فشار خون بالا در استان برای کنترل فشار خون خود اقدامی نکرده اند. به دنبال ایجاد فشارخون، کنترل مناسب آن نیز از اهمیت خاصی برخوردار است. مطالعات قبلی نشان داده است که حتی در افرادی که فشارخون آنها کمی از مقدار طبیعی بالاتر بوده (افراد مطرح در مطالعه حاضر) شانس ایجاد بیماریهای قلبی و عروقی افزایش می یابد، این موضوع نشان دهنده این مسئله است که ریسک بیماریهای قلبی و عروقی به طور پیوسته با افزایش فشارخون بیشتر می شود.

پیش پرفشاری خون یک تقسیم بندی جدید می باشد. (در صورت وجود فشار سیستول بین ۱۲۰ تا ۱۳۹، یا فشار دیاستول بین ۸۰ تا ۸۹ میلیمتر جیوه). اولین بار مهار کننده های آنزیم

هیدروکسی متیل گلوکوزیل در سال ۱۹۸۵ توسط براون و گلدشتاین کشف شد و در سال ۱۹۸۷ در داروخانه عرضه عمومی گردید (۲). این آنزیم اولین آنزیم در مسیر سنتز کلسترول می باشد، که با مهار آن سطح LDL خون به نحو چشمگیری کاهش می یابد. پس از استفاده وسیع از این داروها اثرات مختلفی از آن مشاهده شد: از آن جمله کاهش تعداد رسپتورهای آنژیوتانسین II، III، IV اثر اتساع عروقی با واسطه افزایش نیتریک اکسید توسط اندو تلوم ، خواص ضد التهابی، پیشگیری از ایجاد آترو اسکلروز ، جلوگیری از ایجاد استرس اکسیداتیو و کاهش تعداد رادیکال های آزاد اکسیژن (۵-۱۳).

علاوه بر آن کاهش خطر مرگ میر ناشی از بیماری های قلبی و عروقی و کاهش وقوع سکنه قلبی و مغزی نیز با استفاده از این دارو ها دیده شده است (۱۲، ۱۴).

اما آیا این کاهش تنها به دلیل اثرات کاهنده کلسترول این دارو ها است؟ بسیاری از اثرات ذکر شده بالا در کاهش فشار خون شریانی نیز نقش دارد و هدف از این مطالعه بررسی اثر استاتین ها بر میزان فشار خون شریانی می باشد و در صورت اثبات آن می توان از استاتینها به عنوان جزء اصلی درمان سندرم متابولیک استفاده نمود و همچنین کاهش مرگ و میر و حملات قلبی عروقی و سکنه مغزی را که با این داروها دیده می شود با مکانیسم دیگری بجز کاهش کلسترول خون توجیه نمود.

سیمواستاتین از راه گوارشی جذب می شود و به صورت بتا هیدروکسی اسید، هیدرولیزه می شود. متابولیسم اول کبدی دارد و کمتر از ۱۵٪ دوز خوراکی به صورت متابولیت فعال وارد خون می شود. سیمواستاتین و متابولیت آن ، بیشتر از ۹۵٪ به پروتئین ها پلازما باند می شود و بیشتر از طریق مدفوع دفع شده و تنها ۱۰-۱۵٪ دارو از طریق ادرار دفع می شود. نیمه عمر متابولیت فعال، ۱/۹ ساعت است.

روش کار

در این مطالعه مورد شاهدهی که از آذر ماه ۸۷ تا خرداد ماه ۸۸ در کلینیک شهید مفتح یاسوج انجام گرفت تعداد ۱۰۰ بیمار واجد عدد LDL خون بین ۱۳۰-۱۹۰ MG بعد از اخذ رضایت کتبی وآگاهانه در مطالعه شرکت داده شدند. (به تعداد ۵۰ نفر در

نداشت. سپس یافته‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری Z و من ویتنی، و ویلکاکسون مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

میانگین وزن بیماران در گروه سیمواستاتین 71.2 ± 3 و در گروه دارونما 69.8 ± 2.1 بوده است که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری ندارد. در ماه اول پس از مراجعه در گروه سیمواستاتین میانگین فشار خون 115.5 روی 71.9 ± 2 بود که با $(p = 0.02)$ کاملاً از لحاظ آماری معنی دار بود.

جدول ۱ - تفاوت‌های دموگرافیک بیماران

تاریک گلیسرید	LDL	سن	جنس زن/امر	فشار خون سیستولی دیاستولی
20.12 ± 262	170.65	47.25	$2/1$	123.75 ± 125 75 ± 287
16.2 ± 258	$177.5 \pm 5/92$	49.28	$1/5/1$	$124.8 \pm 11/12$

جدول ۲- میانگین فشار خون سیستولی در ماه صفر-اول-دوم

میانگین	استاتین	دارونما
فشار خون سیستولی ماه ۰	123.75	124.8
فشار خون سیستولی ماه ۱	115.5	124.25
فشار خون سیستولی ماه ۲	113.7	128.32

جدول ۳- میانگین فشار خون دیاستولی در ماه صفر-اول-دوم

میانگین	استاتین	دارونما
فشار خون دیاستولی ۰	81.12	87.125
فشار خون دیاستولی ۱	71.9	84.25
فشار خون دیاستولی ۲	72.9	89.6

جدول ۴- میانگین وضعیت چربی خون بیماران در پایان مطالعه

پایان مطالعه	تری گلیسرید	LDL
دارونما	20 ± 265	10 ± 176
سیمواستاتین	10 ± 230	4 ± 132

هر گروه)، معیار ورود به مطالعه علاوه بر عدد LDL ذکر شده فشار خون شریانی در مرحله پیش فشار خون بود (در صورت وجود فشار سیستول بین 120 تا 139 ، یا فشار دیاستول بین 80 تا 89 میلی‌متر جیوه).

عدد تری گلیسرید کمتر از 400 و کلسترول با تراکم بالا (HDL) بیش از 25 و عدم ابتلا به دیابت و بیماری عروق کرونر و عدم استعمال سیگار یا قلیان، عدم مصرف قرص جلوگیری از بارداری بوده است.

به تمامی بیماران رعایت رژیم غذایی و انجام فعالیت بدنی منظم به صورت حداقل 30 دقیقه پیاده روی در روز توصیه شد.

بیماران بر حسب انتخاب خود در گروه دارونما یا بیست میلی گرم سیمواستاتین وارد مطالعه شدند (باتوجه به اینکه در این محدوده از کلسترول خون نیاز به درمان دارویی نبوده و کمیته اخلاق دانشگاه نیز مطالعه را تایید نموده است) سیمواستاتین و دارونمای مصرفی از شرکت داروسازی شفا خریداری شد.

اندازه گیری فشارخون به طور دقیق و براساس دستورالعمل استاندارد بین المللی با استفاده از دستگاه‌های سنجش فشارخون‌های جیوه ای با مارک ALPK2 که به طور دقیق استاندارد و کالیبره شده بودند و گوشی، بر اساس صداهای کوروتکوف (اولین صدا فشار سیستولیک و محو شدن آن فشار دیاستولیک) پس از ده دقیقه استراحت در حالت خوابیده دو بار انجام شده و میانگین آن محاسبه و ثبت می شد، فشار خون در فواصل یک ماهه تا سه نوبت اندازه گیری شد. بیمار حداقل 30 دقیقه قبل از اندازه گیری از مصرف سیگار، چای یا قهوه و انجام ورزش خودداری کرده بود.

این بیماران همگی در مرحله پیش پرفشاری خون قرار داشتند. (در صورت وجود فشار سیستول بین 120 تا 139 ، یا فشار دیاستول بین 80 تا 89 میلی متر جیوه).

مطالعه تا زمان جمع آوری نمونه لازم با توجه به هدف اصلی پژوهش و نوع آن و محدودیت‌های موجود و در نظر گرفتن $p = 0.1$ ، $d = 0.15$ ، $a = 0.05$ برابر 60 نفر در هر گروه با در نظر گرفتن ده درصد ریزش برآورد گردید. میزان عدد LDL و تری گلیسرید و سن و فشار خون و جنس و وزن بیماران در زمان شروع مطالعه از نظر آماری در هر گروه تفاوت معنی داری

بیماران را کاندید درمان با استاتین نمود و افراد واجد فشار خون بالا در این مطالعه حذف شده اند، که یکی از موارد محدودیت آن می باشد و می توان در مطالعه دیگری بیماران فشارخونی را ضمن مصرف داروی ضد فشار خون همزمان با استاتین نیز مطالعه کرد: چرا که در این افراد کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی چشمگیرتر بوده است (۱۵-۱۸).

در مطالعه انجام شده مشابهی در ترکیه در تعداد کل ۵۰ بیمار (۲۵ نفر در هر گروه) میزان کاهش فشارخون با ۴۰ میلی گرم آتورواستاتین در ماه اول پس از مراجعه ۱/۸ در فشار سیستول و ۱/۹ در فشار دیاستول بوده است و در متا آنالیز بزرگ (حدود ۲۰ تریال و ۸۲۸ بیمار) فشار خون سیستولیک ۱/۹ میلیمتر جیوه و فشار خون دیاستولی ۱/۲ میلیمتر جیوه کاهش داشته است که این کاهش در میزان بالاتر فشار خون بیماران چشمگیر تر بوده است (۱۵، ۱۶، ۱۹).

میزان کاهش فشار خون غیر وابسته به سن، جنسیت، تغییر در میزان کلسترول خون و مدت زمان مطالعه بوده است (۱۹).

نتیجه گیری

در این مطالعه در ماه دوم کاهش کمتری در فشار خون سیستولی و افزایش ۱ میلی متر جیوه در فشار دیاستولی دیده شده است که به نظر می رسد به دلیل تصحیح بهتر الگوی زندگی و رعایت توصیه ها در ماه اول باشد، چرا که در ماه دوم تاکید کمتری بر بهبود وضع تغذیه ای و فعالیت بدنی بیماران توسط پزشک شده است. می توان این مطالعه را در جمعیت های بزرگتر و داخل نمودن افراد واجد فشار خون بالا و حتی مقایسه با دارویی مثل آنتولول که به صورت معمول از آن استفاده فراوانی می شود تکرار نمود.

تشکر و قدردانی

از زحمات بی دریغ معاونت پژوهشی دانشگاه یاسوج که در تمامی مراحل از شروع اجرای طرح تا پایان همکاری کردند و همچنین پرسنل زحمت کش درمانگاه شهید مفتح سپاسگزاری می شود.

اما در ماه دوم فشارخون سیستولی به میزان ۱/۸ میلیمتر جیوه با کاهش معنی دار آماری کاهش داشت ($p=0/05$)، ولی فشار دیاستولی یک میلی متر جیوه افزایش یافته بود، ۱۱۳/۷ روی ۷۲/۹ (بدون کاهش معنی دار آماری) ($p=0/5$). در گروه دارونما میانگین فشار خون یک ماه پس از مراجعه به ۱۲۴/۲۵ روی ۸۴/۲۵ و دو ماه پس از آن به ۱۲۸/۳۲ روی ۸۹/۶ رسید که کاهشی در آن مشاهده نشد (جدول ۲-۴).

بحث

در مطالعه حاضر کاهش فشار خون پس از شروع استاتین در بیماران دارای فشار خون طبیعی چشم گیر بوده است. این اثر نقش مهمی در کاهش خطر سکت قلبی و مغزی و موارد مرگ و میر بیماران دارد و با توجه به این که اولین مطالعه در این زمینه در ایران می باشد، میزان کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی بویژه در ماه نخست بعد از شروع دارو بسیار بیشتر از مطالعات انجام شده در خارج از کشور بوده است که شاید به دلیل نوع پاسخ دهی افراد ایرانی به استاتین و تفاوت های ژنی در سیستم متابولیسم کبدی آنان باشد. (آنزیم سیتوکروم P450 3A4 آنزیم متابولیزه کننده سیمواستاتین است).

می توان این مطالعه را در شهر های مختلف ایران تکرار نمود و نتایج را با هم مقایسه کرد و در صورت مشاهده ی چنین اثری از استاتین نه تنها به عنوان یک داروی کاهنده چربی خون بلکه به صورت دارویی موثر در کاهش فشار شریانی استفاده نمود. ضمن اینکه این مطالعه کمک می کند تا درک بهتری از مکانیسم کاهش موارد مرگ و میر و حملات قلبی و مغزی در بیمارانی که از استاتینها استفاده می نمایند، داشته باشیم. همچنین در این مطالعه نیز میزان کاهش فشار خون غیر وابسته به جنس و سن بوده است ولی با کاهش میزان کلسترول در ارتباط مستقیم بوده است. در این مطالعه در پایان عدد کلسترول بیماران را مجددا آزمایش نموده و بر اساس آن داروی مناسب برای بیماران تجویز شد. ضمن آنکه محدوده فشار خون شریانی در این مطالعه پیش فشار خون تعریف می شود که در حال حاضر وقوع حوادث قلبی عروقی در این گروه بیماران هم اثبات شده و به ویژه می توان این

References:

- 1- Liszka HA, Sally M. Kerry, Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med* 2005; 3:294-299.
- 2- MICHAEL S. Antonio Barbato, RECEPTOR-MEDIATED PATHWAY CHOLESTEROL HOMEOSTASIS, Nobel lecture, 9 December, 1985.
- 3- Leu HB, Versiero M. Fluvastatin reduces oxidative stress, decreases serum monocyte chemotactic protein-1 level and improves endothelial function in patients with hypercholesterolemia. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:914-920.
- 4- Hognestad A, Lanfranco D'Elia. Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clin Cardiol* 2004; 27:199-203.
- 5-Yildirim A, Francesco P. Cappuccio non-lipid effects of statins: emerging new indications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004; 2:309-318.
- 6- Landmesser U Kultursay H, Kayikcioglu M. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation*. 2005; 111:2356-2363.
- 7- Karatzis E Jorge PA, Almeida EA. Rapid effect of pravastatin on endothelial function and lipid peroxidation in unstable angina. *Int J Cardiol* 2005; 101:65-70.
- 8- Jorge PA, Krum H, Conway EL Jorge M, Carneiro A. Effects of atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, and simvastatin on endothelial function, lipid peroxidation, and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84:314.
- 9- Beishuizen ED, Troffa C. The effect of statin therapy on endothelial function in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2005; 28:1668-1674.
- 10- Tantikosoom W, Leibovitz E, Hazanov N, Zimlichman R, Shargorodsky M, Gavish D. Randomized trial of atorvastatin in improving endothelial function in diabetics without prior coronary disease and having average cholesterol level. *J Med Assoc Thai* 2005; 88:399-406.
- 11- Avest E, Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L. Effects of rosuvastatin on endothelial function in patients with familial combined hyperlipidaemia (FCH). *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1469-1462. -Beatrice A, Reduction in Blood Pressure With Statins, *JAMA*, 2008; 168: 7.
- 12- Golomb BA, Kayikcioglu M. The UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on selected noncardiac outcomes. *Control Clin Trials* 2004; 25:178-202.
- 13- Leu HB, Kanbay M, Yildirim A, Bozbas H, Chen JW. Fluvastatin reduces oxidative stress, decreases serum monocyte chemotactic protein-1 level and improves endothelial function in patients with hypercholesterolemia. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:914-920.
- 14- Golomb BA. Conceptual foundations of the UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry. *Arch Intern Med* 2004; 164:153-162.
- 15 - Strazzullo P. Do statins reduce blood pressure? a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007; 49:792-798.
- 16- Sarafidis PA, Ciccarelli L, Fogari R. Statins and blood pressure: is there an effect or not? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9:460-467.
- 17- Mangat S, Agarwal S, Rosendorff C. Do statins lower blood pressure? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007; 12:112-123 .
- 18- Tonelli M, Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Lopez-Jimenez F, Jhangri GS, *et al.* Effect of pravastatin on blood pressure in people with cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 2006; 20:560-565.
- 19- Kanbay M, Golomb BA, Criqui MH, White H, Dimsdale JE. Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive dyslipidemic patients. *Ren Fail* 2005; 27:297-303 .
- 20 - Kshirsagar AV. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med* 2006; 119:133-141.